

Research Progress of Ultra-High Dose Rate Radiotherapy (FLASH-RT)

Qixian Zhang^{1,2}, Peigen Huang^{2*}

¹Department of Radiation Oncology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

²Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston Massachusetts, USA

Email: peigen@steele.mgh.harvard.edu

Received: Mar. 11th, 2020; accepted: Mar. 25th, 2020; published: Apr. 1st, 2020

Abstract

Radiotherapy aims to increase the dose at the tumor site as much as possible, while avoiding serious normal tissue damage. In recent years, FLASH-RT has received extensive attention from researchers with its unique protective effect on normal tissues. At present, numerous research institutes are conducting research on the biological mechanism of FLASH-RT, and at the same time, are committed to developing suitable radiotherapy platforms for clinical application and translation. This is a review of the recent research progress in the field.

Keywords

FLASH-RT, Normal Tissue Protection, Clinical Translation

超高剂量率放射治疗(FLASH-RT)的研究进展

张奇贤^{1,2}, 黄培根^{2*}

¹苏州大学附属第二医院放射治疗科, 江苏 苏州

²哈佛大学医学院麻省总医院放射肿瘤学系, 美国 马萨诸塞州 波士顿

Email: peigen@steele.mgh.harvard.edu

收稿日期: 2020年3月11日; 录用日期: 2020年3月25日; 发布日期: 2020年4月1日

摘要

放射治疗是以避免正常组织严重损伤的前提下, 尽可能提高肿瘤部位照射剂量为目标。近年来, 超高剂量率放射治疗(FLASH-RT)以其特有的对正常组织的保护作用而受到研究者的广泛关注。目前已有众多

*通讯作者。

的研究机构在开展FLASH-RT生物学机制的研究, 同时致力于开发适合临床应用和转化的放疗设施。本文就此领域最新的研究现状及进展作一综述。

关键词

超高剂量率放射治疗, 正常组织保护, 临床转化

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

临床上在制定肿瘤放疗计划时, 为了尽可能多地杀灭肿瘤细胞, 需要在周围正常组织可耐受的范围内, 最大限度地提高肿瘤区域的照射剂量。故肿瘤周围正常组织的防护, 就成为了提高瘤区放疗剂量的一大命题。

当前临床放疗过程中所用的典型剂量率如下: 传统外照射放疗和高剂量率的近距离放疗剂量率大致为 1 Gy/min; 全身照射时剂量率为 0.1 Gy/min; 低剂量率的近距离放疗为 0.01 Gy/min [1]。但近几年来, 关于超高剂量率放射治疗也称 FLASH 放射治疗(FLASH Radiotherapy, FLASH-RT), 对正常组织的保护作用(FLASH 效应)的研究结果, 引起放射生物学研究者以及放射肿瘤学家的广泛兴趣。FLASH-RT 与常规剂量率照射相比, 最显著的特点就是剂量率的差异, 两者剂量率相差好几个数量级。FLASH-RT 可以通过单脉冲或多脉冲来实施, 一般脉冲宽度都在微秒、毫秒级别。对于 FLASH-RT 的剂量率当前尚无确切的界定值, 目前实验研究中所用剂量率大都在 40 Gy/s 以上[2]。Pierre 等使用 0.1~500 Gy/s 的梯度剂量率电子线照射小鼠大脑, 其发现在剂量率低于 30 Gy/s 时, FLASH 效应消失[2]。

早在二十世纪六、七十年代, 就有研究者对 FLASH 效应进行了报道[3] [4] [5], 随后却未实现研究结果向临床应用的转化。近年来, 欧洲和美国的研究人员又重视起这一放射生物效应, 重新开始探索 FLASH-RT 的生物学基础、发生机制, 及其临床转化应用的意义和价值。现就此领域的研究现状作一综述。

2. 正常组织的 FLASH 效应

当前关于 FLASH-RT 对正常组织的保护作用的研究, 所用射线大部分为电子线和光子线, 少部分为质子线。

Favaudon 等发现单次 15 Gy 的常规剂量率(≤ 0.03 Gy/s)照射后 8 周即可出现小鼠肺部纤维化, 同时转化生长因子信号通路被激活。而小鼠在 17 Gy 的 FLASH-RT 照射后 36 周仍未出现明显的肺部并发症, 其肺血管病变和细支气管上皮细胞的凋亡也较低。FLASH-RT 组在经过 30 Gy 的照射后才出现小鼠的肺纤维化[6]。同样, 与 10 Gy 的全脑常规剂量率照射相比, 同等剂量的全脑 FLASH-RT 并不会引起小鼠明显的记忆功能受损[7]。与前者比较, 这种超高剂量率的照射产生的活性氧较少, 小鼠脑内的炎症反应水平较低, 神经元的形态及树突棘的密度都可得到一定程度的保护[8] [9]。来自 Stanford University 的初步研究表明, 在腹腔照射时, FLASH-RT 对肠道也有保护作用。在该研究中, 常规剂量率照射的小鼠半数致死量(LD50)是 14.7 Gy, 而采用 70 Gy/s 和 210 Gy/s 的超高剂量率照射时, 小鼠的半数致死量(LD50)分别为 16.6 Gy 和 18.3 Gy [10]。由于猪的皮肤结构与人类相似, 故其常被用来研究皮肤的放射生物效应。

25 Gy 的常规剂量率照射即可导致小型猪皮肤毛囊的长期缺失(>6 个月), 而 FLASH-RT 在总剂量为 34 Gy 时才会达到与此相同的效果。研究人员还使用单次剂量的 FLASH-RT 治疗了 6 例猫的鼻部鳞状细胞癌。在剂量递增研究中, 每只猫接受的总剂量范围为 25 Gy 至 41 Gy。6 只猫的照射野区域均出现永久性的脱毛, 3 只猫仅有轻中度的黏膜炎, 另外 3 只猫未出现急性皮肤反应。该项研究中, 其治疗后 16 个月时的无进展生存率为 84% [11]。

关于使用质子线的 FLASH-RT 生物效应, 目前已发表的研究结果较少。在使用低剂量率(0.05 Gy/s)和超高剂量率(100 Gy/s 和 1000 Gy/s)质子线照射人肺成纤维细胞后, 并未观察到细胞存活率的明显改变。在 1000 Gy/s 的剂量率照射组, 仅在射线剂量达到 20 Gy 后, 才出现 DNA 损伤的相对减弱。在 FLASH-RT 照射后 1 月, 细胞内 TGF- β 1 的水平明显低于常规剂量率照射组[12]。体内研究发现, 相比于 0.08 Gy/s 的质子线照射, 100 Gy/s 的 FLASH-RT 并未显著改变斑马鱼胚胎的畸形率和存活率。但是在 23 Gy 的剂量照射后的第 3 天和第 4 天, 均可观察到在超高剂量率照射组, 其心包水肿的发生率显著下降 ($p < 0.05$) [13]。

3. FLASH 放疗中肿瘤组织的生物效应

FLASH-RT 的临床应用是不能以牺牲肿瘤控制率为代价的。现阶段对该照射技术效应的研究大多聚焦于其对正常组织的保护作用。关于其与常规剂量率照射在肿瘤控制率方面的相关对比研究结果大部分尚未正式发表, 但在国际会议中已有所报道。从现有的结果来看, FLASH-RT 在保护正常组织的同时可以有效杀伤肿瘤细胞。Favaudon 等的研究结果表明对于肺癌 TC-1 细胞的原位移植瘤、人乳腺癌 HBCx-12A 细胞或者头颈部肿瘤 HEP-2 细胞的异种移植瘤, FLASH-RT 在保护正常肺组织的同时, 都可获得与常规剂量率放射治疗同样的肿瘤控制效力。25 Gy 的 FLASH-RT 可在不产生任何皮肤损伤的情况下, 完全抑制 HEP-2 肿瘤的生长。在原位移植 TC-1 细胞的小鼠中, 15 Gy 的常规剂量率照射后, 存活的小鼠体内的肿瘤消失, 但是出现了明显的肺部炎症和纤维化。而在 28 Gy FLASH-RT 照射后的相同时间点, 小鼠并未出现明显的肺纤维化[6]。Zlobinskaya 等使用激光离子加速器产生的质子束来研究脉冲型和持续型超高剂量率照射对移植的人下咽 FaDu 癌细胞的抑制情况。与相近剂量的常规光子照射相比, 两种类型的超高剂量率照射都可更好地控制肿瘤生长。且根据实验得出的数据, 研究者认为从肿瘤生长延迟时间方面来看, 脉冲型和持续型超高剂量率质子线的相对生物效应与常规质子线的相对生物效应并无明显差别[14]。此外, 多次分割的 FLASH-RT(3 \times 8 Gy 或 5 \times 5 Gy)同样可以达到像常规剂量率照射那样的肿瘤控制效果[15]。

4. 如何解释正常组织的 FLASH 效应?

当前关于 FLASH 效应的确切发生机制尚不十分清楚。正常组织的 FLASH 效应的发生, 其机理可能与组织内的氧消耗密切相关。目前的理论性解释为: 正常生理氧含量下, 足够高总剂量的 FLASH-RT 可以在极短时间内消耗完正常组织内的氧气。FLASH-RT 的每个脉冲间隔时间很短, 其并不足以让正常组织通过氧弥散再氧合, 此时正常组织将像缺氧组织一样, 出现放射抵抗。而由于肿瘤组织本身多是处于缺氧状态, 因此改变照射剂量率, 对其放疗反应影响较小[2] [16]。

Douglas 等提出相比于肿瘤组织, 正常组织细胞内不稳定铁以及可将铁带入细胞的转铁蛋白受体的含量低, 因此其可更容易地调节和隔绝不稳定铁。这使得正常组织的细胞可在发生芬顿反应前更快清除电离辐射产生的氢过氧化物, 同时可以限制过氧化反应。单个脉冲内, 常规剂量率照射沉积的能量以及造成的电离事件远少于 FLASH-RT, 其产生的自由基和氢过氧化物远少于 FLASH-RT。由于这些活性产物的量较少, 此时不足以体现出正常组织细胞与肿瘤细胞在清除这些物质效率上的差异。而 FLASH-RT 可消耗氧气产生更多的活性物质, 此时正常组织细胞清除这些产物的优势可以更加明显地体现出来, 从而表现为 FLASH-RT 在肿瘤细胞和正常组织之间杀伤效力的差异性[17]。

5. FLASH-RT 的临床转化和应用

大部分关于 FLASH-RT 的文献中, 提及的剂量率实际上是整个照射过程的平均剂量率。但是在临床应用, 需要明确脉冲数量、每个脉冲的剂量、以及脉冲内的剂量率等物理学参数。这些参数以及总的照射时间与 FLASH 效应密切相关。此外, 对外瞬时输出高能量的射线需要特定的照射平台, 或者对现有加速器进行改造。Michael 等通过优化医科达 Precise 医用加速器的电子枪灯丝电流、调制器充电速率以及偏转磁铁电流等参数, 在放置散射箔片的情况下可产生较为平整的超高剂量率电子束, 其在楔形板处的剂量率超过 300 Gy/s。去除散射箔片后射野剂量分布均匀性下降, 但是剂量率甚至可超过 1000 Gy/s。经过调节后的超高剂量率输出仅可在机器预热完成后的第一个 10 分钟内维持稳定, 在超过 10 分钟后输出效率开始下降且变得不稳定[18]。Emil 等通过调节临床用瓦里安 Clinac 21EX 直线加速器后可获得 >4 cm 的均匀电子束, 其剂量率超过 200 Gy/s [19]。另有研究使用 Oriatron eRT6 加速器在源皮距 1 m 处得到的电子线的平均剂量率也可达到 200 Gy/s [20]。但是, 这些仪器在“FLASH 模式”下仅能提供一个单一方向的射束, 且受限于射束的宽度及有效深度, 调节后的设备仅能用于小型动物的照射研究。由包括 Stanford University、Indiana University 等多个单位共同研发的多向高能快速扫描电子放射治疗(Pluridirectional high-energy agile scanning electronic radiotherapy, PHASER)系统致力于提供有图像引导的高度适形 FLASH-RT [21], 我们期待这一系统可真正应用于临床。而对于质子的 FLASH-RT, 已见报道的实验平台能提供的最大射野仅为 $1.2 \times 1.2 \text{ cm}^2$ [22]。

由于 FLASH-RT 会在极短时间内给予肿瘤部位大剂量的照射, 这就对照射治疗前患者的摆位、固定以及移动控制提出了更高精度的要求, 以保证靶区和肿瘤部位的高度吻合。为了保证治疗的安全性, 需要有可以进行逐个脉冲剂量监测的高速探测系统。因此, 正如在一场关于 FLASH-RT 应用前景的辩论中 Paul Keall 提到的那样, 在将 FLASH-RT 大规模应用于临床治疗前, 除了需要使用不同的动物模型来确认其对正常组织的保护作用外, 还有大量技术问题需要我们去解决[23]。

最新报道 Lausanne University Hospital 使用 FLASH-RT 治疗了第一例临床肿瘤病人。该患者是一名 75 岁的多重耐药 CD30⁺ T 细胞性淋巴瘤病人, 肿瘤已侵及全身皮肤。此前患者共接受了 110 个肿瘤部位的常规剂量率放疗, 尽管总的照射剂量较低, 患者仍出现严重的皮肤反应。此次在 90 ms 内给予患者计划靶区 15 Gy 的处方剂量照射后, 患者只出现了 I 级的皮肤反应。在 5 个月的短期随访时间内, 该患者的肿瘤得到了有效的控制[24]。

6. 结语

从目前的研究进展来看, 相比于常规剂量率放疗, FLASH-RT 在正常组织保护方面有很大优势。这种照射方式在不影响肿瘤控制率的同时, 可以减少分割次数, 缩短分次照射时间和总治疗时间, 避免照射过程中组织、器官移动造成的照射精确度下降。但是具体的脉冲给量方式、照射分割模式的确定仍需更多研究结果的支持。此外, 相比于光子和电子线照射, 质子放射治疗本身就有其剂量分布优势。如果质子 FLASH-RT 能在正常组织的保护方面, 表现出更加优异的效果, 将极大减轻放射治疗的晚期反应, 这对长期存活的患者是十分有利的。因而可预测 FLASH-RT 将具有十分重要的临床转化和肿瘤治疗的实践意义。

值得注意的是, 近期一项研究结果显示 35 Gy/s 的全腹照射比 0.1 Gy/min 的照射导致更多的小鼠死亡。且超高剂量率的心脏或者脾脏照射比常规剂量率照射引发了更为严重的淋巴细胞数量下降[25]。由此可见除了剂量率之外可能还存在其他生物学或者治疗参数方面的因素会对 FLASH 效应产生影响。这提示我们需要更多的研究来探索 FLASH-RT 的最佳实施条件以达到可重复的稳定获益。只有在真正了解 FLASH 效应的放射生物学原理之后才可以考虑向临床治疗应用转化。

参考文献

- [1] Suntharalingam, N., Podgorsak, E.B. and Hendry, J.H. (2005) Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Podgorsak, E.B., Austria, 485-504.
- [2] Durante, M., Brauer-Krisch, E. and Hill, M. (2018) Faster and Safer? FLASH Ultra-High Dose Rate in Radiotherapy. *British Journal of Radiology*, **91**, Article ID: 20170628. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170628>
- [3] Hornsey, S. and Bewley, D.K. (1971) Hypoxia in Mouse Intestine Induced by Electron Irradiation at High Dose-Rates. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, **19**, 479-483. <https://doi.org/10.1080/09553007114550611>
- [4] Hall, E.J. (1972) Radiation Dose-Rate: A Factor of Importance in Radiobiology and Radiotherapy. *British Journal of Radiology*, **45**, 81-97. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-45-530-81>
- [5] Hornsey, S. and Alper, T. (1966) Unexpected Dose-Rate Effect in the Killing of Mice by Radiation. *Nature*, **210**, 212-213. <https://doi.org/10.1038/210212a0>
- [6] Favaudon, V., Caplier, L., Monceau, V., et al. (2014) Ultrahigh Dose-Rate FLASH Irradiation Increases the Differential Response between Normal and Tumor Tissue in Mice. *Science Translational Medicine*, **6**, 245ra293. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973>
- [7] Montay-Gruel, P., Bouchet, A., Jaccard, M., et al. (2018) X-Rays Can Trigger the FLASH Effect: Ultra-High Dose-Rate Synchrotron Light Source Prevents Normal Brain Injury after Whole Brain Irradiation in Mice. *Radiotherapy and Oncology*, **129**, 582-588. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.08.016>
- [8] Montay-Gruel, P., Acharya, M.M., Petersson, K., et al. (2019) Long-Term Neurocognitive Benefits of FLASH Radiotherapy Driven by Reduced Reactive Oxygen Species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 10943-10951. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901777116>
- [9] Simmons, D.A., Lartey, F.M., Schuler, E., et al. (2019) Reduced Cognitive Deficits after FLASH Irradiation of Whole Mouse Brain Are Associated with Less Hippocampal Dendritic Spine Loss and Neuroinflammation. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.006>
- [10] Loo, B.W., Schuler, E., Lartey, F.M., et al. (2017) (P003) Delivery of Ultra-Rapid Flash Radiation Therapy and Demonstration of Normal Tissue Sparing after Abdominal Irradiation of Mice. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **98**, E16. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.101>
- [11] Vozenin, M.C., De Fornel, P., Petersson, K., et al. (2019) The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-Pig and Cat-Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, **25**, 35-42. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3375>
- [12] Buonanno, M., Grilj, V. and Brenner, D.J. (2019) Biological Effects in Normal Cells Exposed to FLASH Dose Rate Protons. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.009>
- [13] Beyreuther, E., Brand, M., Hans, S., et al. (2019) Feasibility of Proton FLASH Effect Tested by Zebrafish Embryo Irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 46-50. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.024>
- [14] Zlobinskaya, O., Siebenwirth, C., Greubel, C., et al. (2014) The Effects of Ultra-High Dose Rate Proton Irradiation on Growth Delay in the Treatment of Human Tumor Xenografts in Nude Mice. *Radiation Research*, **181**, 177-183. <https://doi.org/10.1667/RR13464.1>
- [15] Bourhis, J., Montay-Gruel, P., Goncalves Jorge, P., et al. (2019) Clinical Translation of FLASH Radiotherapy: Why and How? *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.008>
- [16] Wilson, P., Jones, B., Yokoi, T., et al. (2012) Revisiting the Ultra-High Dose Rate Effect: Implications for Charged Particle Radiotherapy Using Protons and Light Ions. *British Journal of Radiology*, **85**, e933-e939. <https://doi.org/10.1259/bjr/17827549>
- [17] Spitz, D.R., Buettner, G.R., Petronek, M.S., et al. (2019) An Integrated Physico-Chemical Approach for Explaining the Differential Impact of FLASH versus Conventional Dose Rate Irradiation on Cancer and Normal Tissue Responses. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.028>
- [18] Lempart, M., Blad, B., Adrian, G., et al. (2019) Modifying a Clinical Linear Accelerator for Delivery of Ultra-High Dose Rate Irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.01.031>
- [19] Schuler, E., Trovati, S., King, G., et al. (2017) Experimental Platform for Ultra-High Dose Rate FLASH Irradiation of Small Animals Using a Clinical Linear Accelerator. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **97**, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.09.018>
- [20] Jaccard, M., Duran, M.T., Petersson, K., et al. (2018) High Dose-Per-Pulse Electron Beam Dosimetry: Commissioning of the Oriatron eRT6 Prototype Linear Accelerator for Preclinical Use. *Medical Physics*, **45**, 863-874. <https://doi.org/10.1002/mp.12713>

- [21] Maxim, P.G., Tantawi, S.G. and Loo Jr., B.W. (2019) PHASER: A Platform for Clinical Translation of FLASH Cancer Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.05.005>
- [22] Patriarca, A., Fouillade, C., Auger, M., *et al.* (2018) Experimental Set-up for FLASH Proton Irradiation of Small Animals Using a Clinical System. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **102**, 619-626. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.06.403>
- [23] Maxim, P.G., Keall, P. and Cai, J. (2019) FLASH Radiotherapy: Newsflash or Flash in the Pan? *Medical Physics*, **46**, 4287-4290. <https://doi.org/10.1002/mp.13685>
- [24] Bourhis, J., Sozzi, W.J., Jorge, P.G., *et al.* (2019) Treatment of a First Patient with FLASH-Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **139**, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.019>
- [25] Venkatesulu, B.P., Sharma, A., Pollard-Larkin, J.M., *et al.* (2019) Ultra High Dose Rate (35 GY/SEC) Radiation Does Not Spare the Normal Tissue in Cardiac and Splenic Models of Lymphopenia and Gastrointestinal Syndrome. *Scientific Reports*, **9**, 17180. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53562-y>